FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1903 — **THÈSE** N° —

POUR

# LE DOCTORAT EN MÉDECINE

*Présentée et soutenue le Mercredi 27 Mai 1903, à 1 heure*

PAR

**Louis BRUANDET**

ANCIEN INTERNE DES HOPITAUX

# INFILTRATION ÉPITHÉLIALE EXPÉRIMENTALE

Président : **M. BRISSAUD**, Professeur

Juges { **MM. LANDOUZY**, Professeur. **BLANCHARD**, **DESGREZ**, } Agrégés.

PARIS

C. NAUD, ÉDITEUR

3, RUE RACINE, 3

1903

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1903 — **THÈSE** N° —

POUR

# LE DOCTORAT EN MÉDECINE

*Présentée et soutenue le Mercredi 27 Mai 1903, à 1 heure*

PAR

**Louis BRUANDET**

ANCIEN INTERNE DES HOPITAUX

# INFILTRATION ÉPITHÉLIALE EXPÉRIMENTALE

PRÉSIDENT : M. **BRISSAUD**, Professeur.

JUGES: MM. **LANDOUZY**, Professeur.
**BLANCHARD**, **DESGREZ**, Agrégés.

PARIS

C. NAUD, ÉDITEUR

3, RUE RACINE, 3

1903

# FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

| | |
|---|---|
| **Doyen** | M. DEBOVE. |
| **Professeurs** | MM. |
| Anatomie | POIRIER. |
| Physiologie | Ch. RICHET. |
| Physique médicale | GARIEL. |
| Chimie organique et chimie minérale | GAUTIER. |
| Histoire naturelle médicale | BLANCHARD. |
| Pathologie et thérapeutique générales | BOUCHARD. |
| Pathologie médicale | HUTINEL.<br>BRISSAUD. |
| Pathologie chirurgicale | LANNELONGUE |
| Anatomie pathologique | CORNIL. |
| Histologie | Mathias DUVAL |
| Opérations et appareils | BERGER. |
| Pharmacologie et Matière médicale | POUCHET. |
| Thérapeutique | GILBERT |
| Hygiène | PROUST. |
| Médecine légale | BROUARDEL. |
| Histoire de la médecine et de la chirurgie | DEJERINE. |
| Pathologie comparée et expérimentale | CHANTEMESSE |
| Clinique médicale | DEBOVE.<br>LANDOUZY.<br>HAYEM.<br>DIEULAFOY. |
| Clinique des maladies des enfants | GRANCHER. |
| Clinique des maladies cutanées et syphilitiques | GAUCHER. |
| Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale | JOFFROY. |
| Clinique des maladies du système nerveux | RAYMOND. |
| Clinique chirurgicale | TERRIER.<br>DUPLAY.<br>LE DENTU.<br>TILLAUX. |
| Clinique ophtalmologique | LAPERSONNE. |
| Clinique des maladies des voies urinaires | GUYON. |
| Clinique d'accouchement | PINARD.<br>BUDIN. |

**Agrégés en exercice.**

MM.
ACHARD.
AUVRAY.
BEZANÇON.
BONNAIRE.
BROCA (Aug.).
BROCA (André).
CHASSEVANT.
CUNEO.
DEMELIN.
DESGREZ.
DUPRÉ.
FAURE.
GILLES DE LA TOURETTE.
GOSSET.
GOUJET.
GUIART.
HARTMANN.
JEANSELME.
LANGLOIS.
LAUNOIS.
LEGRY.
LEGUEU.
LEPAGE.
MARION.
MAUCLAIRE.
MERY.
POTOCKI.
RENON.
RICHAUD.
RIEFFEL, chef des trav. anat.
TEISSIER.
THIERY.
THIROLOIX.
THOINOT.
VAQUEZ.
WALLICH.
WALTHER.
WIDAL.
WURTZ.

## DU MÊME AUTEUR

— Perforation d'ulcère de l'estomac; Abcès gazeux sous phrénique, péritonite généralisée. — *Société anatomique*, décembre 1899.

— Sarcome de l'ovaire ; Varices lymphatiques; Thrombose du canal thoracique. — *Société anatomique*, mars 1900 (en collaboration avec notre collègue Lefas).

— Un cas d'hémispasme facial. — *Revue neurologique*, 1900.

— Résorption, momification et macération expérimentales de fœtus de cobaye. — *Société de biologie*, 18 mai 1901.

— Lésions de coccidiose expérimentale ; Rapports avec la carcinose. — *Société de biologie*, 23 novembre 1901.

— Lésions de coccidiose expérimentale. — *Société anatomique*, novembre 1901.

— Recherches cliniques et expérimentales sur l'épilepsie corticale. En collaboration avec M. le Docteur Lamy, médecin des hôpitaux. — Prix de l'Académie 1901.

— Cancer massif de l'estomac ; Duodenostomie ; Exclusion de l'estomac. — *Société anatomique*, avril 1902. En collaboration avec M. le Docteur Bouglé, chirurgien des hôpitaux.

— Carcinose coccidienne expérimentale. — *Presse médicale*, 26 avril 1902.

— De l'exagération des reflexes dans les névrites périphériques. — *Journal de neurologie*, 1902. En collaboration avec M. le Professeur Brissaud.

— Distension expérimentale, permanente, progressive des ventricules latéraux du cerveau de cobaye. — *Revue neurologique*, 1902.

— Infiltration épithéliale expérimentale. — *Presse médicale*, avril 1903.

Nous remercions de leur instruction nos Chefs dans les hôpitaux ; pour la médecine :

MM. Hippolyte Martin et Dalché (Internat 1900-1901).

Pour la chirurgie :

M. Brun (Externat 1897-1898).

MM. Campenon, Mauclaire, Beurnier (Internat 1899-1900).

MM. Reynier, Bouglé (Internat 1901-1902).

Monsieur le Professeur Chantemesse a bien voulu nous admettre dans son laboratoire. Pendant tout notre internat, nous y avons trouvé toutes les facilités des études biologiques, et c'est là que nous avons pu faire notre thèse. Dans ce laboratoire, M. Lamy, médecin des hôpitaux, a bien voulu nous accepter comme compagnon de travail, et ce fut un agrément pour nous de travailler avec lui ou près de lui.

Notre maître, M. le Professeur Brissaud (Externat 1898-1899 ; internat 1902-1903), nous a offert l'exemple d'une pratique vive et puissante ; nous lui sommes reconnaissant de l'influence que nous croyons qu'il a eue sur nous.

Nous le remercions d'avoir bien voulu accepter la présidence de cette thèse.

# CHAPITRE PREMIER

## Des tentatives systématiques d'inoculation du cancer épithélial n'ont pas encore été tentées

Il faut distinguer les tentatives de greffe des tentatives d'inoculation du cancer épithélial.

Il y a greffe quand ce sont les cellules cancéreuses elles-mêmes, qui, transportées par l'expérimentateur, évoluent et constituent une nouvelle fois la lésion.

Il y aura inoculation si un agent, un virus, mis en présence d'un épithélium sain, celui-ci subit de ce fait l'évolution cancéreuse. Ce sont alors les cellules de l'animal expérimenté, ses propres cellules, qui constituent la lésion.

De très nombreuses tentatives de greffe ont été faites.

Quelques-unes ont été suivies d'un succès positif.

Chez le même sujet, chez la femme, des expérimentateurs ont transporté une parcelle du cancer épithélial d'un sein dans la région de l'autre sein ; ils ont vu une nouvelle formation cancéreuse évoluer en ce point. Ce résultat apprend peu de plus que le fait anatomopathologique des noyaux secondaires, greffes spontanées du cancer épithélial. Les cellules transportées par l'expérimentateur évoluent avec tout l'inconnu qui existe sur la tumeur même où il a pris la graine.

Chez des sujets différents d'une même espèce, chez les rats blancs, chez les souris blanches, des expérimentateurs ont réussi à greffer du cancer épithélial. Une parcelle de cancer spontané reproduit chez un autre animal une tumeur analogue à celle dont elle provient. Ces faits sont encore peu instructifs ; la cellule épithéliale normale, dans une même espèce, peut être facilement greffée d'un animal à un autre ; la cellule épithéliale cancéreuse conserve cette propriété, c'est tout ce que démontrent ces phénomènes de greffe expérimentale.

Les tentatives de greffe du cancer épithélial d'une espèce à une autre n'ont fourni que des résultats négatifs.

Ce sont encore des tentatives de greffe qu'ont faites les auteurs qui ont enfermé, en différents points de l'organisme, des épithéliums embryonnaires du testicule, du rein, du corps de Wolff, des germes dentaires. Ces tentatives, dont la réussite éclairerait beaucoup la pathogénie du cancer épithélial, n'ont pas encore donné des résultats concluants. Les phénomènes observés restent dans la limite des phénomènes de la greffe des tissus normaux : le volume des tissus greffés ne dépasse pas le volume qu'ils auraient atteint normalement ; les tissus de l'animal greffé ne sont pas envahis par les cellules transportées.

Les tentatives d'inoculation du cancer épithélial présupposent l'existence d'un agent morbide étranger à l'organisme atteint et indispensable à l'évolution de l'affection. Pour que la cellule épithéliale devienne cancéreuse, il faut qu'elle soit influencée par lui. Les tentatives d'inoculation consistent à le mettre en présence des épithéliums dans les conditions se rapprochant le plus

de celles où spontanément il détermine leur évolution cancéreuse.

Le développement du cancer épithélial est tel que l'on peut dire que cette affection est une maladie sur l'individu et non dans l'individu. La lésion du début se fait sur une surface de revêtement, elle est alors en dehors du milieu intérieur, en dehors du système lymphatique et sanguin. Elle va bien secondairement se développer dans ce milieu intérieur, dans les ganglions, les viscères, mais elle ne le pourra qu'avec le développement dans ce milieu intérieur de la surface de revêtement ; de la sorte, elle reste toujours une maladie développée sur nos tissus de surface, sur ces cellules spéciales qui sont immédiatement en rapport avec le monde extérieur.

Cela étant donné, il est évident que dans l'expérimentation, le contact intime de l'agent cancéreux et des surfaces épithéliales, sera une condition très favorable sinon indispensable à la provocation de ce phénomène.

Or, les expérimentateurs qui ont recherché la cause du cancer, soit qu'ils aient agi avec des pièces cancéreuses, soit qu'ils aient agi avec un agent déterminé, levure, bacille, etc., ont toujours mis l'agent étudié, non pas sur les surfaces de recouvrement, mais dans le milieu intérieur. Ils ont fait des injections sous-cutanées, pleurales, péritonéales, intraveineuses. Les injections ont été parfois pratiquées directement à l'intérieur d'un organe, dans le poumon, dans le rein, dans le testicule, dans le foie ; mais ces inoculations constituent simplement des injections dans le système lymphatique de ces viscères. Une expérience simple démontre ce fait : la queue de l'épididyme d'un lapin

vivant est amenée au dehors par une large plaie abdominale. Si on pousse dans cet organe, en perforant sa tunique fibreuse externe, une solution de bleu de méthylène on voit les phénomènes suivants se produire. D'abord, tous les canaux épithéliaux qui constituent l'organe sont repoussés par l'injection ; ils se portent dans une partie de la cavité que forme l'enveloppe fibreuse ; l'autre partie de cette cavité se remplit par le bleu de méthylène injecté, qui s'insinue aussi un peu entre les tubes épithéliaux, mais sans aucune pénétration à leur intérieur. Ensuite, après quelques instants, on voit dans le pédicule vasculaire du testicule apparaitre des vaisseaux bleus ; ce sont les lymphatiques qui emportent les particules colorantes dans le système circulatoire. L'injection a été faite dans le milieu intérieur, nullement sur les surfaces externes que constituent les épithéliums du testicule. Au contraire si on injecte dans le canal déférent, vers l'épididyme, du bleu de méthylène, on voit tous les canaux se distendre, se remplir du produit injecté. L'aiguille étant retirée, le canal lié, ces canaux restent distendus en permanence ; rien ne passe dans les canaux lymphatiques. Dans ce cas, toutes les cellules épithéliales sont directement imprégnées par l'injection, alors que dans le premier cas le contact était nul ou négligeable.

C'est cette recherche de l'action directe sur les épithéliums que nous n'avons pas trouvée chez les auteurs qui ont expérimentalement recherché à reproduire le cancer. Les seules tentatives que nous connaissons, se rapprochant un peu de cette manière de faire, sont quelques expériences de Duplay et Cazin. Ces auteurs, dans le sillon balano préputial du chien, dans le vagin

de la chienne, enfermaient des cancers épithéliaux. L'action directe sur un épithélium était possible; mais les scarifications que l'on faisait aux surfaces épithéliales, leur état d'infection normale, le peu de durée du contact suffisent à expliquer l'insuccès.

Il existe bien certaines maladies où l'action élective sur les épithéliums est possible sans l'action directe sur ceux-ci du produit injecté. L'injection en un point quelconque de l'organisme de virus claveleux, par exemple, amène dans le poumon en particulier de fortes réactions épithéliales (Borrel-Epithélioses et épithélioma-Annales de l'Institut Pasteur 1903). Mais, si il y a dans les nodules pulmonaires claveleux une systématisation épithéliale très nette, ces lésions sont bien différentes de celles du cancer. Tout d'abord, le cancer est une maladie épithéliale primitivement locale, tandisque d'emblée la clavelée intéresse d'une façon générale tout l'épithélium pulmonaire et même bien d'autres épithéliums de l'organisme ; mais, surtout, il y a dans la clavelée une grande prolifération des cellules de revêtement, et cependant il n'y a là aucune infiltration de ces épithéliums. Les cellules épithéliales se multiplient sur place, sans envahir le conjonctif sous-jacent ; or, cet envahissement du tissu de soutien est un caractère essentiel du cancer épithélial. Etant données ces différences, malgré quelques rapports possibles entre le cancer et la clavelée, nous pensons que l'étude expérimentale doit varier pour ces deux maladies. En particulier, nous pensons que pour le cancer, l'action locale directe sur un point épithélial est un principe capital dans l'étude de la cause de cette affection.

D'autre part, Retterer (Comptes rendus de l'Académie des sciences, 1903) a pu obtenir des phénomènes proli-

fératifs des épithéliums sans action directe sur ces épithéliums. Dans ces expériences, l'action est bien locale, mais au lieu d'intéresser les cellules de revêtement, elle porte sur le tissu conjonctif sous-jacent. Retterer, en produisant mécaniquement des dilacérations répétées, du tissu conjonctif sous cutané ou sous muqueux, a vu proliférer les cellules épithéliales sus jacentes. Ces cellules subissaient des évolutions anormales, cornée pour les cellules muqueuses, à globes épidermiques pour les cellules de la peau ou des points de muqueuse à derme papillaire. Mais, fait très spécial, ces épithéliums proliféraient beaucoup et végétaient par leur partie basale. Pour nous, c'est par ce dernier caractère que ces lésions se rapprocheraient le plus du cancer épithélial ; mais nous pensons que dans les végétations épithéliales observées par l'auteur, il n'y a pas le phénomène capital de la carcinose épithéliale, l'infiltration des cellules épithéliales. Tant que les cellules épithéliales se développent en restant en continuité avec la bande de revêtement, il n'y a pas cette émigration si caractéristique de cellules de recouvrement en contact avec le monde extérieur, s'en allant vivre dans le milieu intérieur de l'organisme, dans des lacunes lymphatiques. Ce phénomène manque dans les résultats de Retterer. Les cellules épithéliales intéressées indirectement se multiplient, mais elles n'arrivent pas à cet état pathologique si différent de leur état normal. Les cellules épithéliales restent des cellules de surface, elles ne deviennent pas envahissantes, infectantes, comme elles le deviennent dans l'infiltration; aussi, nous pensons que pour obtenir ce résultat, il faut agir autrement, et pour nous, directement, immédiatement, sur les épithéliums.

## CHAPITRE II

### De la méthode employée pour tenter les inoculations du cancer épithélial

Etant posée la critique précédente, si on veut agir sur l'épiderme, l'injection sous-cutanée sera complètement éloignée, et ce sera dans une phlyctène faite à l'eau bouillante sur le corps muqueux de Malpighi, que l'agent expérimenté sera placé. L'action sur les culs de sac glandulaires de la peau serait plus délicate à réaliser.

De nombreux systèmes épithéliaux aseptiques sont directement accessibles à l'expérimentateur. On peut, par l'uretère vers le rein injecter une partie du système épithélial de cet organe ; de même les épithéliums de la sous-maxillaire peuvent être injectés par le conduit excréteur ; ceux du testicule par le déférent, etc... — Ces injections doivent être poussées légèrement pour éviter la rupture des conduits épithéliaux et issue dans le conjonctif voisin du produit injecté. La dissémination sur les épithéliums se fait secondairement à l'inoculation. Dans le testicule, par exemple, un produit bien visible, du charbon, ne peut être injecté en quelques instants au delà de la queue de l'épididyme et quelques semaines

après on le trouve dans les canaux de la tête de l'épididyme. — L'injection étant ainsi poussée le rejet pourrait s'en faire facilement par les voies de sécrétion ou d'excrétion. Il est facile de faire permanent le contact de l'agent injecté et de l'épithélium ; il suffit, au-dessous de l'injection, de lier le canal par où on vient de pousser le produit. Les conditions expérimentales restent simples ; les conséquences de la ligature des conduits excréteurs, secréteurs, sont bien connues. Les épithéliums s'aplatissent et se distendent légèrement ; mais on n'a jamais ainsi observé de phénomène prolifératif de ces épithéliums.

Dans l'hypothèse de l'existence d'un agent cancéreux, le rôle du terrain épithélial garde une grande importance. L'état pathologique antérieur des épithéliums paraît avoir une grande influence sur la facilité d'évolution de l'agent cancéreux. Les irritations répétées, les inflammations chroniques viennent modifier le terrain. L'expérimentateur peut essayer de le préparer ainsi pour ses tentatives. Notre action est nulle sur certains états congénitaux anormaux ; les nœvi pigmentaires, les molluscum que l'on observe sur la peau doivent avoir leurs homologues sur toutes les surfaces épithéliales. Ces états épithéliaux peuvent parfaitement créer une susceptibilité à l'action de l'agent cancéreux.

L'agent inoculé sur les épithéliums peut être un agent bien défini, une coccidie, une levure, un champignon, un microbe. Ce peut être aussi un produit non défini où son existence est supposée, une parcelle de cancer par exemple.

Etant donnée notre ignorance sur l'agent du cancer, nous avons débuté par ce dernier produit.

L'expérience la plus simple consisterait à broyer un cancer du testicule d'un chien, par exemple, et à l'injecter dans le déférent du testicule du côté opposé. — L'agent qui faisait proliférer l'épithélium du premier testicule, pourrait faire proliférer l'épithélium du second. L'existence de cancer double de l'ovaire, du sein rend cette tentative raisonnable. On pourrait aussi injecter le ou les déférents d'un autre chien de race, d'âge, analogues à l'animal cancéreux. Malgré nos démarches nous n'avons pu réaliser ces expériences les plus simples : nous n'avons pas pu avoir un animal spontanément cancéreux.

Nous avons dû partir de cancers humains, faciles à se procurer.

Nous les avons injectés chez le chien, chez le chat, chez le cobaye, chez le rat, chez le singe sans résultats positifs. Le lapin est le seul animal qui nous ait fourni des résultats certains et concluants.

Les épithéliums présentent de nombreuses variétés ; l'évolution est cornée ou muqueuse ; le nombre des assises, la forme des cellules sont variables ; certains épithéliums sont acides, d'autres alcalins. Des terrains épithéliaux bien distincts sont ainsi constitués. Pour simplifier les expériences nous sommes d'abord restés dans le même genre d'épithélium. Un cancer du sein de femme était injecté par une fine pipette dans les galactophores des mamelles de lapines pleines ou en lactation. L'insuccès fut constant. C'est en injectant dans le rein et surtout dans le testicule de cet animal des cancers variés, de viscères parfois très différents de ces organes, que nous avons eu des résultats, que nous avons obtenu des réactions épithéliales caractéristiques.

Fait particulier, le cancer épithélial spontané du lapin n'est pas connu ; un gros point de comparaison manque. D'autre part nous avons vu chez cet animal les épithéliums proliférer d'une façon extrêmement désordonnée, très carcinomateuse, au point que le tissu néoformé se trouve très différent du tissu primitif. Il en résulte que ces lésions, que nous considérons comme épithéliales, peuvent être discutées quant à leur nature. Tout d'abord, sans présumer davantage de la nature de l'agent employé nous voulons établir qu'en ayant agi directement sur les épithéliums nous sommes bien arrivés à les faire proliférer abondamment, et s'infiltrer largement dans le tissu conjonctif, c'est-à-dire, à avoir produit une infiltration épithéliale vraiment carcinomateuse.

## CHAPITRE III

### On peut expérimentalement produire une large infiltration épithéliale carcinomateuse

Nous considérerons séparément les lésions dans le testicule et dans le rein du lapin; d'abord celles du testicule.

L'évolution symptômatique de ces lésions expérimentales épithéliales présente souvent une physionomie particulière. C'est très tard, souvent 8 à 10 jours après l'injection, que les phénomènes morbides apparaissent. Il se développe alors rapidement, en quelques jours, des lésions, soit dans l'épididyme, soit dans le corps testiculaire, soit dans les deux parties à la fois. Ces lésions macroscopiquement se distinguent, par quelques caractères, des lésions inflammatoires, conjonctives. Il n'y a pas de périépididymite, pas d'exsudat, pas de fausse membrane sur la séreuse. Tout se passe dans les cavités épithéliales qui se distendent fortement et sont complètement bouleversées par places. A la coupe, les lésions se présentent parfois comme des petits nodules durs, comme des grains de mil. Le plus souvent, ce sont des lésions plus étendues à centre ramolli, comme cela se voit d'ailleurs parfois dans les néoplasmes épithéliaux

humains. Mais pour établir la véritable nature de ces lésions, il faut de toute nécessité recourir à l'examen histologique.

Ce caractère épithélial histologique repose sur deux grandes constatations. D'abord, le tissu pathologique qui se forme, a dans son ensemble un type bien spécial; ensuite, il se trouve à la place d'épithéliums normaux, ou bien se trouve en continuation directe avec eux

Si on considère isolées les cellules qui constituent ces lésions, rien ne rend évident leur nature épithéliale. Nous avons vu des cellules conjonctives épithélioïdes prendre absolument les caractères cytologiques que des cellules, qui, elles, dérivaient certainement d'épithéliums. Nous n'avons pas pu établir les caractères distinctifs de la cellule d'origine épithéliale; mais dans l'ensemble de la lésion, dans les caractères du tissu pathologique, il y a des éléments qui permettent facilement de distinguer ces lésions épithéliales, des lésions conjonctives, inflammatoires.

Dans toutes les lésions conjonctives du lapin, avec formations épithélioïdes le tissu conjonctif voisin est toujours très malade. Il est toujours infiltré d'éléments embryonnaires, de petites cellules inflammatoires. Les cellules épithélioïdes peuvent former des îlots, mais ces îlots ne sont pas limités d'une façon précise; on passe insensiblement dans le tissu conjonctif voisin. Au contraire, nous avons, dans le testicule, obtenu des lésions où le tissu conjonctif n'était, pour ainsi dire, aucunement atteint; il était refoulé, condensé, mais nullement enflammé, et dans ses mailles, avec une limite linéaire, on trouve des amas de larges cellules épithéliales. C'est cette limite linéaire, parfois extrêmement fine, qui donne

à ces lésions leur aspect très spécial. Des îlots de grandes cellules épithéliales, polygonales, agglomérées sont situés dans des mailles du conjonctif; ce conjonctif présente ses cellules plates, allongées, ses fibrilles sans aucun phénomène de prolifération.

Ce qui surtout établit la nature épithéliale de ces lésions, c'est que l'on peut suivre histologiquement la transformation des épithéliums normaux en ce tissu pathologique, et que le tissu, ainsi formé, se présente parfois en complète continuité avec des épithéliums encore presque normaux.

Il y a dans le testicule du lapin trois espèces d'épithéliums : l'épithélium des tubes séminifères, l'épithélium du corps d'Highmore, l'épithélium de l'épididyme. La transformation carcinomateuse de ces trois épithéliums se fait d'une façon propre à chacun.

L'épithélium du tube séminifère présente des cellules orientées de sa basale à son centre où convergent les queues des spermatozoïdes (fig. I. 1). Ce tube est creux; dans le premier degré de sa transformation il devient un tube plein; les cellules forment un tissu d'éléments tous semblables les uns aux autres; ce sont des cellules polyédriques soudées entre elles, l'orientation, l'évolution vers le spermatozoïde n'existent plus. Dans ce bloc de cellules épithéliales, il n'est pas rare de trouver des formes anormales du noyau : un gros grain de chromatine entouré d'une vacuole, loin du centre de la cellule (fig. I. 2). A un degré un peu plus avancé, ces cellules épithéliales se disloquent; elles sont différentes les unes des autres; certaines sont très grandes, d'autres très petites. Ces cellules atypiques distendent un peu le tube qui les contient (fig. I. 3). Le dernier stade de cette

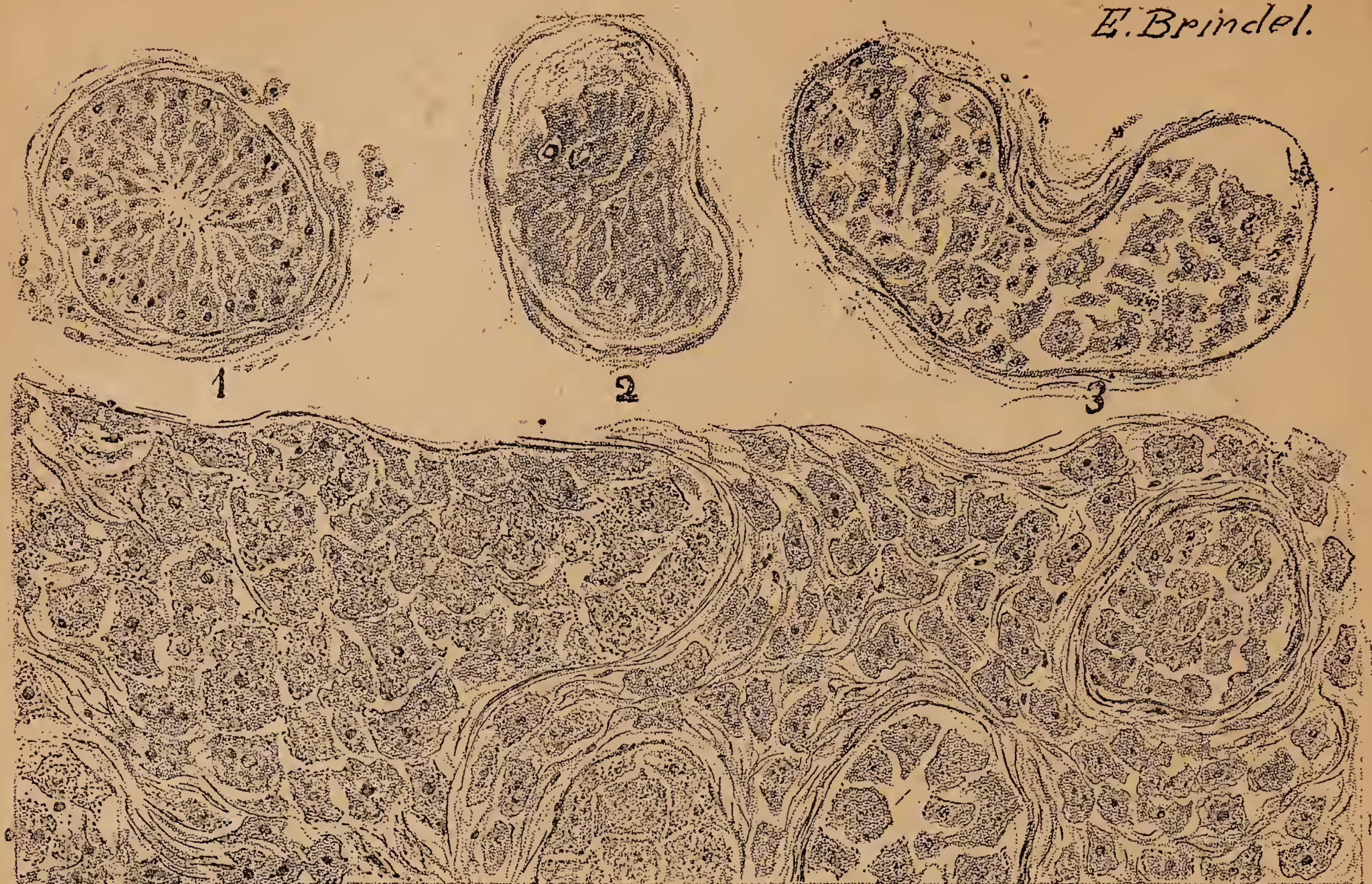



Fig. 1.

1. — Tube séminifère normal.

2. — Tube séminifère plein ; noyaux des cellules anormaux.

3. — Tube séminifère à cellules épithéliales très disloquées et très atypiques.

4. — A gauche tube séminifère éclaté ; ses cellules épithéliales pénètrent dans le conjonctif voisin. Infiltration épithéliale entre des tubes déjà malades à droite.

évolution pathologique du tube séminifère, c'est sa rupture; tandis qu'un côté est encore bien clos, forme cul-de-sac, à l'autre côté, le tube est ouvert largement béant. Les cellules épithéliales pénètrent dans le tissu conjonctif; elles s'insinuent entre les tubes, tous déjà plus ou moins altérés (fig. I. 4). Par leur continuité, par leur morphologie, aussi par leurs propriétés tinctoriales, les cellules qui sont autour des tubes sont les mêmes que celles qui sont à leur intérieur. Cette exubérante prolifération des cellules épithéliales séminifères intéresse souvent tout le testicule; d'autres fois, c'est par foyers qu'on l'observe; à certaines places les tubes séminifères restent normaux. Ces lésions forment souvent des nodules à centre ramolli; l'aspect d'ensemble est alors celui d'un abcès, mais ces lésions sont bien différentes de l'abcès conjonctif inflammatoire. Il n'y a pas d'éléments embryonnaires, pas de globules blancs infiltrant tout le pourtour de la cavité. Les fibrilles conjonctives y sont peu abondantes; les limites de la poche sont formées par de grandes cellules polygonales qui ne sont que des cellules épithéliales. Ces cellules sont bien vivantes dans la paroi de la poche; elles tombent en deliquium dans cette cavité, et en son centre, elles forment une masse vitreuse de cellules mortes, riche en grains de chromatine.

Le rôle essentiel des cellules épithéliales dans la genèse de ces lésions est certain. Les cellules interstitielles du testicule y prennent aussi probablement quelque part, mais il est plus difficile d'en apprécier l'importance. En tout cas l'origine de ces cellules intersticielles, épithéliales ou conjonctives, étant encore discutée, ce fait ne peut en rien changer notre avis sur ces lésions.

Le corps d'Highmore du lapin s'étend du centre du corps testiculaire jusqu'à la tête de l'épididyme. — Il est constitué par une masse de tissu conjonctif très dense; on le perçoit nettement au palper, par sa dureté, vers la tête de l'épididyme où se termine ce corps d'Highmore. Cette masse fibro-conjonctive est très peu riche en vaisseaux; elle est creusée d'un système de cavités très anfractueuses, spongieuses; ces cavités très irrégulières sont tapissées par un petit épithélium plat, à cellules sur une seule assise (fig. II, 1. — Les canaux spermatiques n'ont, pour ainsi dire, pas alors de paroi propre.

L'épithélium de ce corps d'Highmore au début de ses lésions prolifératives se développe dans la lumière des cavités et finit par les combler (fig. II, 2 et 3). — Ces cellules épithéliales forment un bourgeon qui, par places, est en continuité avec l'épithélium aux points où il a végété, et il se colore de la même façon que cet épithélium. Ce tissu néoformé ne contient ni cellules lymphatiques, ni vaisseaux; ce ne sont que des cellules polyédriques, accolées les unes aux autres, qui forment bloc épithélial (fig. II, 4).

D'ailleurs, le tissu conjonctif qui forme la charpente du corps d'Highmore ne présente la trace d'aucune inflammation. A un stade plus avancé (fig. II, 5), ce tissu conjonctif du corps d'Highmore est envahi par la prolifération épithéliale; les grandes cellules polyédriques s'insinuent dans ses lacunes entre ses fibrilles. Sa nature fibro-conjonctive, son peu de vascularisation font que sa réaction est presque nulle, aussi les cellules épithéliales se distinguent très clairement des éléments de soutien.

Nous avons vu parfois ces cellules se pigmenter légé-

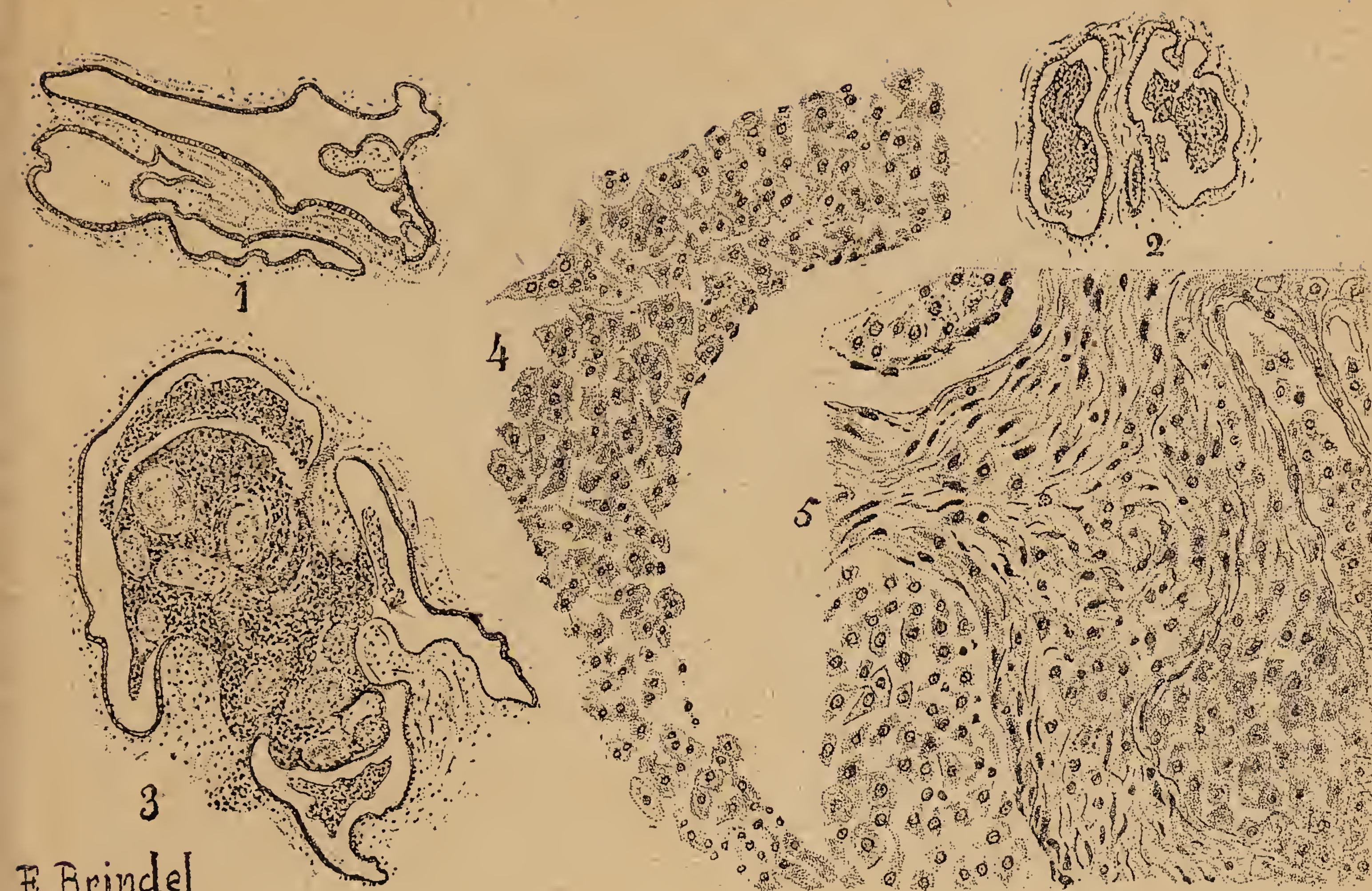



Fig. 2.

1. — Corps d'Highmore normal.

2-3. — Corps d'Highmore avec bourgeons épithéliaux intracanaliculaires.

4. — Le bourgeon épithélial intracanaliculaire supérieur, du dessin précédent (3), à un plus fort grossissement.

5. — Infiltration de ces bourgeons épithéliaux dans le conjonctif.

rement. Dans une même préparation, on peut voir les épithéliums former les bourgeons intracanaliculaires et des amas de cellules en infiltrat. On trouve même souvent la continuité de ces deux formations de même origine.

Ces lésions arrivent finalement à déborder largement les limites du corps d'Highmore.

Dans l'épididyme, les lésions évoluent suivant deux types différents. — L'épithélium cylindrique, à hautes cellules sur une seule assise (fig. III, 1), peut être intéressé, soit en un point limité, soit sur une grande surface.

Dans le premier cas, c'est sur une partie d'un tube seulement que l'on voit les lésions apparaître; c'est dans une moitié de ce tube que l'on voit l'épithélium s'épaissir, proliférer un peu en dedans du tube, mais surtout du côté du conjonctif. C'est par sa partie basale, par sa partie génératrice que l'épithélium prolifère; la membrane basale qui séparait ces éléments du conjonctif disparaît; les cellules épithéliales semblent s'aggriper au tissu de soutien et pénétrer entre ses fibrilles. De son côté, le tissu conjonctif devient très aréolaire et c'est dans ces mailles que vont se loger les cellules épithéliales (fig. III, 2, 3, 4 et 5). — Ces bourgeons épithéliaux dans le conjonctif ont un centre où les cellules forment bloc homogène ; c'est à la périphérie du nodule que les cellules se désagrègent et s'infiltrent. Il en est tout autrement dans les lésions conjonctives, où dans un nodule inflammatoire, les cellules épithélioïdes les plus disloquées, les plus altérées sont centrales. On constate souvent sur plusieurs tubes d'une même pièce, cette évolution du nodule épithélial; néanmoins, ce processus

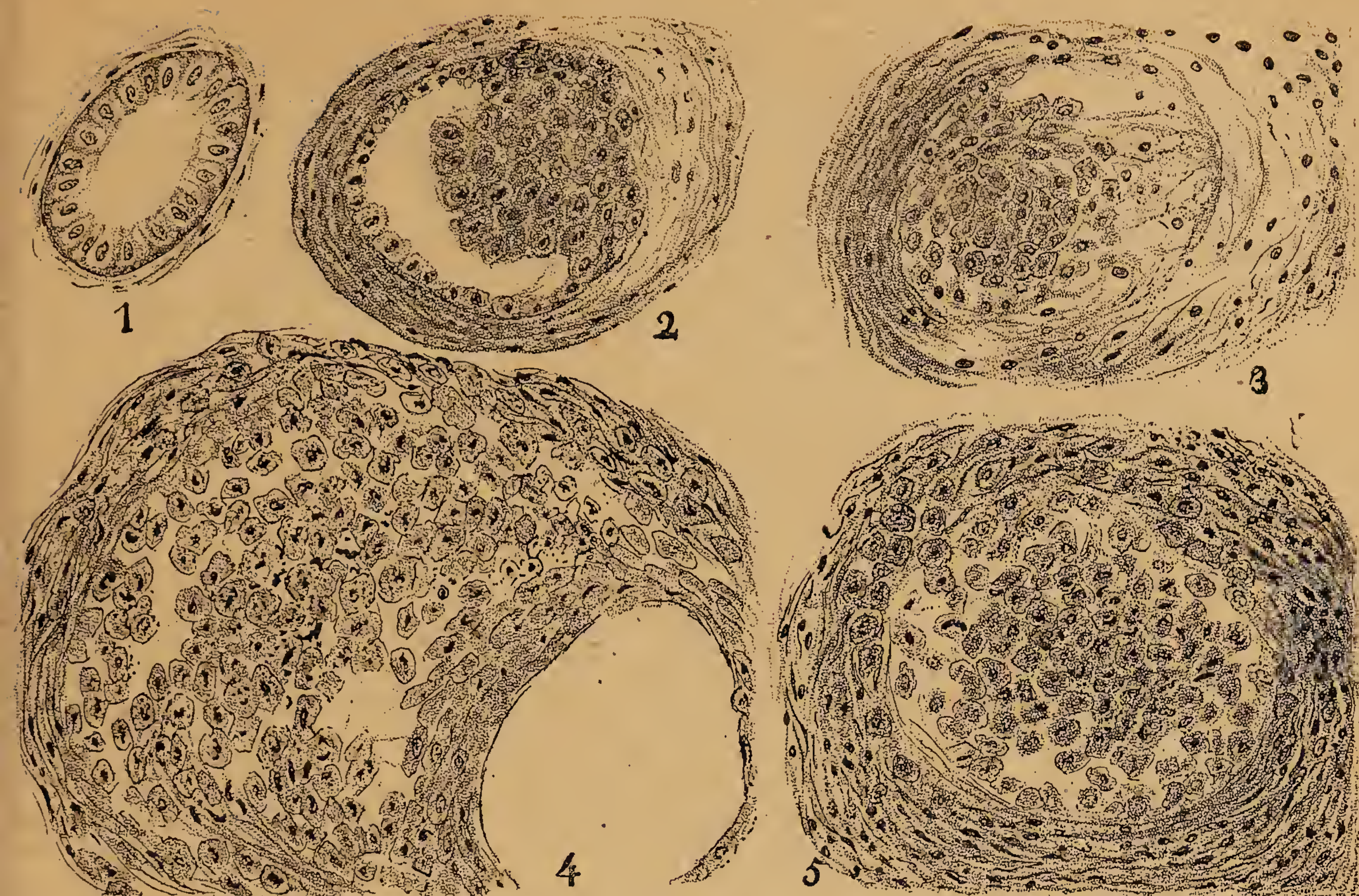



Fig. 3.

1. — Tube épididymaire normal.

2. — Bourgeonnement épithélial dans un tube dont une moitié reste normale.

3. — Le bourgeon épithélial précédent, isolé dans le conjonctif, suivi par des coupes en série.

4. — L'épithélium du tube s'épaissit et végète dans le conjonctif par sa partie basale, génératrice.

5. — Bourgeon épithélial isolé dans le conjonctif.

est le même que celui que l'on observe souvent dans les cancers humains : la transformation carcinomateuse d'un épithélium en un point très limité, très précis.

Par contre, dans la seconde variété de lésions de l'épididyme, c'est toute une grande surface épithéliale qui subit cette évolution.

Tous les tubes d'une région, et sur toute leur surface, ont leur épithélium en abondante prolifération. On reconnaît que ces cellules sont bien épithéliales parce que parfois toutes se trouvent dans des tubes en dedans de la membrane basale qui est encore intacte. Elles forment là (fig. IV, 1) une bande de cellules sur plusieurs assises, très anormales, très atypiques, avec parfois de grosses vacuoles à leur intérieur ; cependant, elles forment un tissu homogène qui se tient. Des cellules conjonctives, qui auraient fait issue dans la lumière d'un tube dont l'épithélium aurait disparu, seraient beaucoup plus dégénérées, et surtout plus disloquées, plus séparées les unes des autres. Dans d'autres endroits, le tube est éclaté ; les cellules épithéliales pénètrent dans le conjonctif. Ces cellules se trouvent parfois en continuité avec des cellules encore en plateau qui marquent la lumière du tube, et cela révèle avec certitude la nature épithéliale des cellules infiltrées (fig. IV, 2). En plus, on peut voir dans la même préparation, une bande épithéliale détachée, à cellules déjà polyédriques, inégales, atypiques, qui par une extrémité se continue avec le tissu que forment les cellules épithéliales de la couche profonde en infiltrat. Tous ces caractères, avec en plus les affinités colorantes, marquent nettement l'origine épithéliale de ces cellules; les coupes en série montrent qu'elles s'étendent bien loin de leur point d'origine, en




Fig. 4.

1 — Tube où l'épithélium est épaissi, vacuolaire, proliférant par sa basale.

2. — Bande épithéliale. à cellules un peu désorientées, plateau épithélial, en continuité avec des cellules épithéliales profondes très atypiques.

3. — Cellules épithéliales infiltrées, en continuité par des coupes en série, avec les cellules épithéliales du tube du dessin précédent (2). En bas, tube épididymaire à peu près normal.

îlots volumineux (fig. IV, 4). Là encore, l'intégrité du tissu conjonctif marque bien la nature non épithélioïde de ces cellules.

Nous avons vu ces différentes lésions envahir tout le testicule, corps et épididyme ; nous ne les avons jamais vu déborder l'organe. Après une période d'évolution qui peut durer un mois ou deux, les phénomènes s'arrêtent ; les lésions restent stationnaires et même rétrocèdent quelque peu. A la coupe histologique, les cellules infiltrées sont très dégénérées : elles sont souvent alors pigmentées, granuleuses. Les animaux restent en bonne santé.

Les ganglions lombaires n'ont jamais été trouvés altérés. Seulement trois fois dans le poumon nous avons trouvé des nodules que nous aurions pu considérer comme des lésions secondaires. Macroscopiquement c'étaient des nodules saillants, de 4 à 5 millimètres de diamètre et à centre légèrement ramolli. Ils rappelaient certains nodules cancéreux secondaires que l'on peut observer dans le poumon humain, avec un aspect tout à fait identique. A la coupe microscopique absence complète de cellules géantes, il ne s'agit donc pas probablement de lésions tuberculeuses. Le tissu était formé de grandes cellules polyédriques ; ces cellules formaient par places des îlots, des blocs d'allure épithéliale. Mais dans d'autres endroits, elles étaient tellement disséminées, tellement atypiques que nous n'avons pu nous prononcer sur leur nature originelle. Si donc il y a généralisation de la lésion, elle est d'abord pulmonaire, et nous remarquons que cet envahissement pulmonaire est ce que l'on observe au début dans le cancer spontané de la souris blanche.

Quand les lésions épithéliales évoluent dans le rein à uretère lié il y a toujours distension du bassinet ; ce bassinet est rempli de liquide blanchâtre formé par la desquammation épithéliale de voisinage. Les lésions sont localisées le plus souvent à la surface de la substance pyramidale; il se forme là des saillies ulcérées, pouvant atteindre 1 cent. à 1 cent. 1|2 de diamètre. Ces formations sont le plus souvent blanchâtres, parfois grisâtres, quelquefois tout à fait noires. Exceptionnellement des lésions apparaissent dans la substance corticale. Dans tous les cas il y a absence complète de périnéphrite; au contraire cela se voit dans toutes les lésions inflammatoires du rein, même peu accentuées.

Les lésions considérées au microscope varient suivant qu'elles se développent aux dépens de l'épithélium du bassinet, des canaux droits de la pyramide ou bien des tubes contournés. La coexistence de ces lésions dans un cas donné est d'ailleurs possible. Ce fait semblerait bien distinguer ces lésions de celles du cancer humain où un seul épithélium est intéressé. De fait il y a ici une diffusion de l'action expérimentale qui se fait très facilement sur différents épithéliums. De pareilles lésions sont très rares dans les cancers humains, cependant elles existent. Nous avons étudié un cas de maladie de Pajet où l'épithélium du mamelon et les épithéliums de la glande mammaire étaient également atteints par l'évolution carcinomateuse. Très nettement l'action morbide s'était spontanément faite sur deux terrains épithéliaux très différents : sur l'épithélium à une seule couche de la sécrétion lactée, sur l'épithélium à plusieurs assises à formation d'éléidine de la peau.

L'épithélium à plusieurs assises du bassinet est rare-

ment intéressé. On voit alors, dans la pyramide, s'enfoncer des petits noyaux épithéliaux. Ces noyaux sont formés de cellules accolées les unes aux autres, sans aucun globule blanc, sans aucun capillaire. Ce processus ne s'est jamais montré très intense.

Les lésions des tubes contournés sont aussi exceptionnelles; les cellules épithéliales font un petit nodule et, tout autour, le tissu conjonctif devient fortement aréolaire. Il se forme comme de grands espaces lymphatiques qui isolent ce nodule du reste du rein. Ce processus aréolaire donnne à ces formations un aspect tout différent de celui des lésions inflammatoires.

La règle est la lésion de l'épithélium des tubes de la pyramide. Le tissu pathologique qui se constitue (fig. 5) est souvent remarquable par l'intégrité du tissu de soutien. Le tissu conjonctif forme de grandes géodes, dans lesquelles par une transition brusque, filiforme, on trouve les grandes cellules épithéliales. Ces cellules sont très grandes, atypiques, avec un petit noyau. Leur protoplasma est parfois clair, transparent; d'autrefois ce protoplasma contient du pigment, la cellule en est remplie quand les lésions macroscopiques sont franchement noirâtres. Ce pigment contient du fer; nous l'avons vu prendre la couleur bleue caractéristique avec les réactifs appropriés (ferrocyanure de potassium et acide chlorhydrique.)

Les tubes épithéliaux voisins de ces lésions sont peu ou pas altérés ; assez souvent ils sont en dégénérescence. Il est difficile, sur une pièce donnée d'établir, par la continuité, l'origine épithéliale de ces cellules ; mais l'examen de plusieurs pièces rend cette origine certaine.

Dans quelques cas où il y a très peu de lésions, on

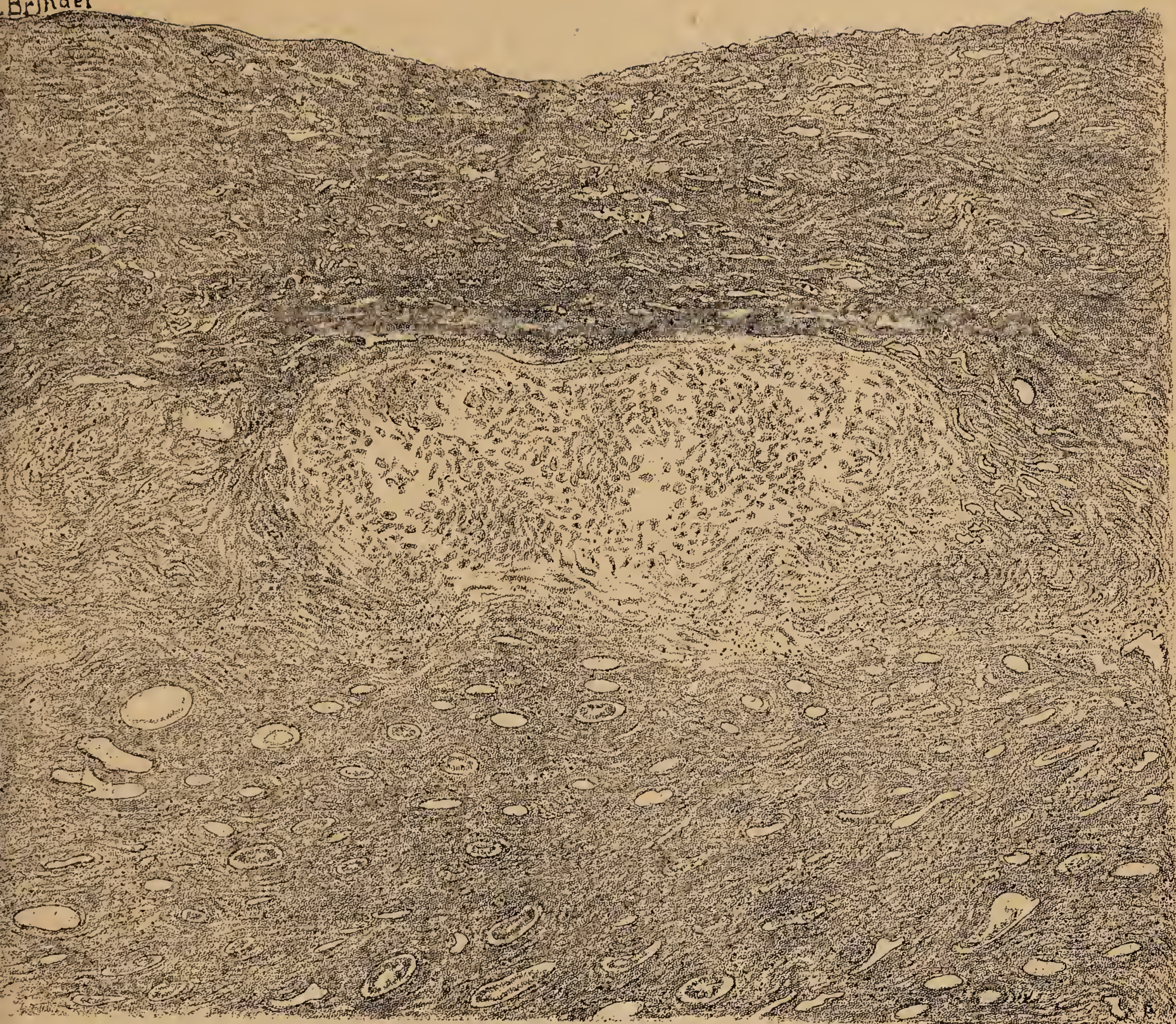



Fig. 5.

Amas de cellules épithéliales dérivées de l'épithélium des tubes droits dans la substance pyramidale d'un rein.

trouve dans la substance pyramidale du rein, des tubes dont les uns renferment des cellules épithéliales normales et d'autres des cellules épithéliales très altérées. Elles sont détachées du tube, et se trouvent très pigmentées, exactement de la même façon que celles que l'on trouve en gros amas dans les lésions précédentes. L'intégrité du conjonctif voisin, le contour net du tube et cela sur plusieurs coupes en série, marquent bien l'origine de ces cellules dans les éléments de revêtement. Or entre ce tube à cellules pigmentées, peu prolifératives mais désorientées et atypiques, et les amas de ces cellules, sur plusieurs millimètres de diamètre, visibles à l'œil nu, nous avons vu tous les intermédiaires, la série est complète.

Ici, comme pour le testicule, nous n'avons pas vu ces lésions se généraliser. Au bout de trois mois, les animaux restaient en parfaite santé. Cependant ces lésions visibles à l'œil nu, consistent dans ce fait unique, que les cellules de revêtement s'en vont vivre en amas, en traînées dans les lacunes lymphatiques. Or, ce phénomène, au point de vue de la pathologie générale, constitue la caractéristique de l'infiltration épithéliale carcinomateuse ; c'en est le principe fondamental. Sans doute ici les cellules épithéliales ne vont pas se développer dans les lacunes lymphatiques plus éloignées du ganglion, elles ne se généralisent pas, mais il y a la différence d'intensité et non de nature des phénomènes. La lésion obtenue a, dans son essence, tous les caractères essentiels de l'infiltration épithéliale cancéreuse humaine.

## CHAPITRE IV

### L'Agent des lésions décrites est un agent virulent, mais très indéterminé.

Nous sommes ainsi convaincus d'avoir réalisé des lésions expérimentales qui, sont non pas identiques aux lésions cancéreuses de l'homme, mais qui, chez le lapin, sont un équivalent de la même nature, de la même famille pathologiques. — C'est là le point le plus certain de notre étude; la cause de ces lésions nous est moins nettement connue. Nous allons exposer les notions que nous possédons sur la nature de cet agent.

Tout d'abord, nous allons considérer le cas du testicule qui est de beaucoup le plus simple.

La simple ligature aseptique du canal déférent, amène extrêmement peu de modifications dans l'organe testiculaire tout entier. Parfois, il se produit un peu d'atrophie, le plus souvent un peu de distension des voies sécrétices. Ordinairement, après plusieurs semaines, les épithéliums sont encore normaux, à peine aplatis, et les tubes épididymaires sont distendus par

des spermatozoïdes. Il est vrai que, par la simple ligature, les tubes séminifères présentent parfois un épithélium à petites cellules disjointes ; mais ces cellules sont atrophiées, elles gardent leur orientation ; elles sont en dégénérescence et nullement en prolifération. Quant aux cellules du corps d'Highmore, de l'épididyme, elles restent normales et ne présentent même pas ces altérations dégénératives. Ce sont ces résultats classiques que nous avons eus dans quelques expériences personnelles.

De la même façon, l'injection de sérum stérilisé, sous ligature, n'a amené aucune altération épithéliale.

Des corps irritants, du charbon, de la poudre de lycopode, n'ont produit aucune modification pathologique des testicules. Après un mois, deux mois, nous avons retrouvé des grains de carbone dans tous les canaux de l'épididyme, jusqu'à sa tête. Ordinairement quelques-uns de ces grains existaient alors aussi dans les espaces lymphatiques intertubulaires ; mais jamais nous n'avons observé la moindre altération des divers épithéliums du testicule.

Comme expériences mettant en action des agents chimiques, nous avons injecté des cultures stérilisées de coli-bacille, de proteus vulgaris ; la réaction épithéliale fut nulle. De même en injectant des produits cancéreux humains stérilisés, nous n'avons pas eu de lésions.

Pour étudier l'action de cellules épithéliales aseptiques, nous avons extirpé un testicule à un lapin, et, l'ayant broyé dans du sérum stérilisé, nous avons injecté une partie du produit dans le déférent du côté opposé ; l'absence de réaction fut complète.

Nous nous sommes adressés ensuite à des agents

virulents. Il est un fait tout spécial qui facilite un peu ces recherches c'est que l'infection du testicule du lapin ne se fait pas facilement. Des cultures du coli-bacille peu virulentes n'amènent pas la suppuration de l'organe. Il se produit seulement une légère réaction inflammatoire qui apparaît le lendemain de l'injection et disparaît dès le surlendemain. Il en est de même des staphylocoques, des streptocoques peu virulents.

Nous avons réalisé des abcès du testicule, de l'épididyme, du corps, en injectant un coli-bacille virulent mélangé à de la poudre de lycopode. Ces lésions apparurent dès le lendemain ou le surlendemain de l'injection, jamais plus tard. Elles furent peu intenses: les tubes environnant les lésions ont présenté un épithélium en complète dégénérescence granuleuse; toute la réaction était conjonctive. Si dans quelques points quelques cellules épithélioïdes, si ailleurs quelques cellules interstitielles du testicule rappelaient les cellules des lésions épithéliales, l'ensemble des lésions était tout différent. Le tissu conjonctif farci de cellules embryonnaires se continuait sans démarcation aucune avec la paroi de l'abcès, puis avec son contenu. Nulle part de continuité de ces lésions avec des épithéliums. Par contre, l'identité était presque complète de ces lésions, et des abcès sous-cutanés que déterminait le même microbe.

Un proteus nous a donné des lésions conjonctives plus intenses et constantes. Tout le corps testiculaire devenait un gros abcès purement conjonctif ; les cellules des tubes séminifères ne présentaient pas de prolifération, elles étaient en mortification, sans aucune réaction ; le corps d'Highmore, si peu vascularisé, ne subit

pour ainsi dire pas les phénomènes de l'inflammation. Dans un testicule abcédé il reste presque normal ; on ne trouve nulle part une ébauche de lésion qui puisse rappeler, même de loin, ce que produit l'infiltration épithéliale à ce niveau. La séreuse voisine de l'organe était toujours infectée, souvent abcédée.

Ainsi toutes les fois que nous avons injecté des agents de suppuration, nous n'avons pas vu les épithéliums être intéressés.

Les lésions épithéliales que nous avons décrites dans le testicule ont été obtenues en partant de trois cancers de l'estomac humain. Quelques heures après la mort, une incision conduisit sur les adhérences du cancer à la paroi abdominale ; alors on préleva une petite partie du néoplasme, en un point assez éloigné de la muqueuse gastrique. De cette partie, un morceau fut examiné histologiquement pour confirmer le diagnostic ; l'autre partie fut broyée dans de l'eau ordinaire stérilisée. Quelques gouttes seulement du produit ainsi obtenu furent injectées sous ligature, vers le testicule, dans des déférents de lapin et produisirent l'infiltration épithéliale. Une petite quantité de cette pulpe aqueuse de cancer fut ensemencée sur bouillon et gelose ; enfin, le reste, un centimètre cube ordinairement, fut injecté sous la peau d'autres lapins.

L'injection sous-cutanée de ces produits de ces trois cancers de l'estomac n'amena aucun abcès sous-cutané ; la réaction locale fut nulle ou insignifiante ; la résorption ou l'enkystement complets se firent en 8 à 10 jours au plus.

L'ensemencement des produits sur gelose et bouillon fut stérile dans un cas ; dans ce même cas seulement,

on fit des cultures anaerobies; elles furent aussi stériles. Dans les deux autres cas, il y eut développement de colonies sur gelose et culture en bouillon. Dans un cas, nous avions affaire avec un petit coccus qui injecté, en culture pure, dans les déférents d'un lapin, n'amena aucune réaction. Dans l'autre cas, nous eûmes un proteus, celui qui nous fournit les abcès conjonctifs purs, dont nous avons parlé précédemment. Dans l'inoculation de ce dernier cancer avec des lésions épithéliales très nettes nous avons observé de fortes lésions conjonctives, inflammatoires, dans les testicules injectés. Dans ces lésions mixtes, la distinction était facile entre ces deux genres d'altérations bien distinctes microscopiquement.

Ces trois cancers de l'estomac appartenaient à des sujets relativement jeunes, de 35 ans environ. La marche, la généralisation surtout péritonéale en avaient été rapides.

Des petites parcelles des lésions que nous avons ainsi obtenues dans les testicules de lapin furent prélevées quelques semaines après l'injection ; elles furent broyées dans l'eau stérilisée et injectées dans les testicules d'autres lapins ; elles reproduisirent les mêmes lésions.

Nous avons, de la sorte, observé ces lésions sur 8 lapins et sur 11 testicules.

Etant données ces expériences, nous pensions à conclure que l'agent qui, chez l'homme, avait fait proliférer l'épithélium gastrique pour produire le cancer de l'estomac, était l'agent qui, chez le lapin, réalisait la même réaction épithéliale : dans les deux cas, prolifération et infiltration dans le conjonctif voisin des éléments de revêtement.

Cette conclusion est peut être vraie ; il n'y a rien

dans nos recherches qui vienne l'infirmer ; cependant, nous ne sommes pas du tout en droit de l'affirmer, vu les expériences suivantes.

D'abord, deux autres cancers de l'estomac ne nous fournirent aucune réaction. Un cancer de l'estomac, un peu squirrheux, injecté dans le testicule d'un lapin n'amena aucune réaction. Une adénite secondaire à un cancer gastrique, enlevée dans une laparotomie, injectée dans les testicules de deux lapins ne fut aussi suivie d'aucune réaction épithéliale. Ainsi, d'une part, tous les cancers de l'estomac, ne nous ont pas fourni les lésions épithéliales et d'autre part, d'autres facteurs bien différents les ont produites.

Réalisant des expériences de contrôle, des parcelles du grand épiploon, du petit épiploon, prélevées chez l'homme, à l'autopsie, comme nos pièces de cancer, ne nous donnèrent qu'un peu d'infection passagère du testicule, mais rien d'épithélial. Par contre, deux fois nous avons à l'autopsie prélevé sur des estomacs humains normaux les parois de cet organe ; nous prenons toutes les parois de l'organe y compris la muqueuse avec nécessairement tous les agents qu'elle peut porter. Or l'injection de ces produits amena dans les testicules de lapin, avec un peu d'infection, des réactions prolifératives épithéliales typiques. Elles étaient les mêmes que celles que nous avaient fournies les tissus cancéreux. Y a-t-il donc à la surface d'estomacs normaux des agents d'infiltration épithéliale ? nous pensons que oui, sans vouloir cependant tirer encore aucune conséquence de cette conclusion.

D'ailleurs, dans la suite de nos recherches nous avons trouvé ailleurs le même agent ou un agent analogue.

Nous avons injecté dans les déférents du lapin des cysticerques pisiformes que contient l'épiploon de ce même animal. Nous avons ainsi obtenu des réactions épithéliales analogues à celles que nous avons décrites. Ces réactions ont été obtenues d'une façon inconstante ; le cysticerque lui-même n'est donc pas très probablement en cause. — A l'état d'embryon hexacanthe il parcourt l'estomac, l'intestin du lapin ; là, il peut se charger de tous les agents virulents que renferme ce tube intestinal. Peut-être prend-il dans ces conditions l'agent de prolifération épithéliale ; en tout cas, ensemencé sur bouillon et gelose, il reste stérile ; il ne s'agit donc pas d'agents inflammatoires vulgaires.

Ces faits établissent que le ou les agents épithéliaux sont largement disséminés ; mais leur nature ne se trouve guère précisée par ces faits.

Notre seule conclusion, c'est que toutes les fois que nous avons injecté des produits stérilisés dans les déférents du lapin, les modifications épithéliales furent nulles ; ce ne sont que certains agents, analogues aux agents dits virulents, que nous ne connaissons pas autrement, qui nous ont donné une infiltration épithéliale carcinomateuse évidente.

Pour les lésions épithéliales du rein, les notions étiologiques sont encore plus complexes.

Tout d'abord, la simple ligature de l'uretère amène le plus souvent dans cet organe de grosses modifications. Il se développe une forte hydronephrose et dans tout le rein, il y a un fort développement du tissu conjonctif, une grande sclérose. Les tubes urinifères sont distendus, leur épithélium aplati ; mais il arrive souvent que, vu la forte hydronephrose il y a lésion de sphacèle à la

partie libre des pyramides. Ce sphacèle se complique d'hémorrhagies; les phénomènes de cicatrisation évoluent dans la suite, de sorte que, par la simple ligature de l'uretère, il y a forte altération du tissu rénal; ces lésions sont dans la région même de la pyramide, or, c'est là que nous avons observé les lésions épithéliales. Mais on peut négliger ces lésions, car dans cette simple ligature de l'uretère, tous ces phénomènes restent purement conjonctifs. Les épithéliums ne sont nullement altérés; les cellules épithéliales prises dans la cicatrice de la pyramide vont en s'atrophiant.

Dans l'injection sous ligature d'eau stérilisée, aucune autre lésion ne vint s'ajouter aux précédentes.

L'injection de poudre de lycopode, de talc n'amenèrent aucune prolifération épithéliale. Les corps étrangers étaient en partie libres dans le bassinet, en partie inclus dans le tissu conjonctif de la pyramide. L'injection aqueuse de poudre de charbon stérilisé nous a donné des résultats fort complexes. Quatre fois l'injection n'amena aucune réaction épithéliale; le charbon était inclus dans la cicatrice conjonctive de la pyramide. Mais deux fois nous avons vu se développer des lésions absolument analogues aux lésions épithéliales. Ce n'était pas là, où les grains de carbone étaient inclus en plus grande abondance qu'existait ce tissu de prolifération épithéliale, mais un peu au delà des amas de carbone, à la périphérie de l'ulcération que formaient ces lésions. Dans des loges conjonctives, nous avons trouvé de grandes cellules claires à petit noyau; l'identité avec les cellules épithéliales infiltrées est sinon certaine, du moins extrêmement probable. Dans les 2 cas les ulcérations étaient très nettes, de 8 à 10 millimètres de diamètre. Dans les autres cas d'injection de carbone, le

bassinet contenait du liquide clair : dans ces 2 cas ce liquide était très épais, blanchâtre, état du à l'intensité des lésions à la forte desquammation épithéliale des pyramides.

Ces faits méritent d'attirer fortement notre attention. L'irritation mécanique, purement physique, produite par des grains de carbone, ne peut-elle pas faire proliférer et s'infiltrer à un faible degré des épithéliums normaux? Quenu et Branca, dans les *Archives de Médecine expérimentale de 1902* ont étudié la guérison des plaies épithéliales. Ils ont vu qu'alors les cellules de revêtement proliféraient assez abondamment et s'enfonçaient dans les déchirures du tissu conjonctif faites par la plaie. Les lésions que nous avons observées par le carbone sont-elles de cette nature et même toutes les lésions épithéliales qu'il nous a été donné d'observer ne sont-elles pas de cette sorte. En effet, on peut supposer que des agents virulents se développant dans des tubes épithéliaux ils les déchirent, ils les fassent éclater ; la prolifération épithéliale consécutive envahissant les déchirures conjonctives serait l'origine des lésions que nous avons observées. Telle pourrait être la simple pathogénie de toutes les lésions que nous avons obtenues.

Tout d'abord, il est possible que l'agent du cancer n'agisse que par la constance, la répétition d'une action analogue à cette action mécanique des plaies épithéliales. Le tubercule du bacille de Koch a, comme pathogénie, de l'analogie avec le tubercule du grain de lycopode. Mais sans présumer de ces rapports possibles dans le principe de ces phénomènes, nous pensons que les lésions que nous avons obtenues sont bien différentes de celles qui ont été obtenues par les auteurs étudiant la cicatrisation épithéliale.

Les lésions épithéliales que nous avons eues sont beaucoup plus grandes, plus étendues que celles de la cicatrisation épithéliale ; dans nos résultats, une lésion partie d'un tube arrive souvent à prendre quinze à vingt fois le volume de ce tube. D'autre part, dans nos lésions, les cellules épithéliales deviennent très atypiques, très disloquées ; alors qu'elles restent presque normales dans les phénomènes de cicatrisation. Enfin, elles s'insinuent, non pas en un point du tissu conjonctif qui aurait été déchiré, mais dans toutes les lacunes lymphatiques d'une région conjonctive voisine du tube atteint. Les cellules épithéliales pénètrent dans des logettes conjonctives closes, sans aucune déchirure du pourtour visible au microscope, même en coupes sériées.

Mais surtout ce qui nous permet de considérer comme très spéciale l'infiltration épithéliale que nous avons étudiée, c'est l'ensemble de nos résultats.

D'abord des agents virulents comme le colibacille, le streptocoque, le proteus injectés par les épithéliums devraient amener aussi des déchirures des tubes et les lésions de cicatrisation épithéliale. Or, dans ces cas, nous n'avons obtenu aucune altération de ces épithéliums.

D'autre part, si la distension des tubes épithéliaux, leur rupture par des particules de carbone produisait cette lésion, il est difficile de comprendre que, dans le rein, deux fois nous ayons eu cette lésion et que quatre fois, elle eut manqué. En plus, ce qui nous empêche de croire à une irritation physique pure, c'est que l'injection de poudre de charbon dans dix testicules n'a jamais amené de prolifération épithéliale ; cependant, comme nous l'avons vu, cette lésion est très facile pour cet organe dans de certaines conditions. C'est pourquoi nous

pensons que dans ces cas, la réaction épithéliale des reins n'est pas simplement due au carbone aseptique ; les conditions pathogéniques doivent être plus complexes.

Pour nous, l'explication suivante, bien que toute hypothétique est cependant plausible. Le rein est le grand organe de rejet de tous les corps étrangers de l'organisme. Or, à l'état normal chez le lapin, il se fait une résorption dans le foie, dans le péritoine de cysticerques pisiformes ; d'autre part, nous savons que ce cysticerque contient parfois un agent virulent de prolifération épithéliale. On peut admettre que dans ces conditions, cet agent puisse s'éliminer par le rein. S'éliminant par un rein sain, il est rejeté au dehors; allant s'éliminer par un rein en rétention, dont les épithéliums sont irrités par le charbon, il peut alors produire ses lésions caractéristiques. C'est là, du moins, l'hypothèse que nous acceptons momentanément pour expliquer ces faits difficiles qui restent, d'ailleurs, exceptionnels.

D'autre part, bien que nous pensions que, de règle, c'est primitivement une action extérieure sur un point épithélial qui détermine le cancer, nous devons admettre que parfois l'épithélium est probablement atteint par la voie sanguine, par le milieu intérieur, comme nous l'admettons pour les cas précédents. Les cancers du corps thyroïde des capsules surrénales ont probablement une telle origine. Cependant, il faut considérer que, pour ces cas, l'origine externe directe de l'agent cancéreux est encore soutenable. Les épithéliums de ces organes ne sont que des inclusions d'anciennes surfaces de revêtement ; or, ces surfaces de revêtement ont été chez l'embryon, pour quelque temps, à l'intérieur de la cavité utérine, en rapport avec le monde extérieur. La conta-

mination a pu alors se faire, car, vu la fréquence des cancers de l'ovaire, des trompes, du corps de l'utérus, l'existence de l'agent cancéreux en ces régions ne doit pas être excessivement rare. Il se produirait là quelque chose qui rappelle la contamination de certains fruits par des parasites. C'est dans la fleur que pénétre le parasite. Le fruit en se constituant l'enferme à son intérieur et ce n'est que bien plus tard que ce parasite manifeste son existence, produit des lésions.

Ces considérations montrent combien sont multiples les hypothèses dans cette question dès qu'on abandonne les faits expérimentaux.

L'injection des cellules épithéliales d'un testicule dans un rein du même lapin n'a amené dans cet organe aucune lésion spéciale.

L'infection du rein ligaturé se réalise très facilement : il faut même prendre de grandes précautions antiseptiques pour empêcher ce phénomène, quand on veut l'éviter. C'est là une condition qui rend les recherches de prolifération épithéliale du rein assez délicates. Cependant, l'infection réalise dans le rein des lésions conjonctives à type bien défini. En injectant du coli-bacille, nous avons vu se produire des abcès du rein. Les amas de cellules embryonnaires sont abondantes et infiltrent tout le conjonctif qui s'abcède de place en place. La périnéphrite adhésive est la règle dès que l'infection rénale est marquée. Ces lésions inflammatoires sont venues quelquefois compliquer les lésions épithéliales ; cependant, nous avons obtenu des cas purs de réaction épithéliale et quand la lésion inflammatoire coexiste, on la distingue facilement par ses caractères microscopiques.

Un cancer du sein de femme a été prélevé dans une

intervention chirurgicale; quelques heures après, une petite partie broyée dans de l'eau stérilisée est injectée aseptiquement dans l'uretère d'un lapin. L'injection poussée vers le bassinet, une ligature est posée sur l'uretère pour en éviter le rejet. Soixante jours après l'injection, le rein est trouvé très distendu; sur les pyramides aplaties sont deux grosses ulcérations, larges de 1 cent. 1/2 environ chacune, et creuses de plusieurs millimètres. Les bords sont taillés à pic; ailleurs, les saillies du fond de l'ulcération arrivent en relief sur le reste de la pyramide. A la coupe histologique, on a reconnu l'absence de tout phénomène inflammatoire; le fond de l'ulcération est formé de cellules épithéliales qui s'infiltrent dans le tissu conjonctif. Ce sont les grandes cellules claires à petit noyau développées aux dépens des épithéliums des tubes collecteurs de la pyramide. Entre ces cellules passent de fines fibrilles conjonctives; les cellules conjonctives sont plates sans aucun rapport avec les cellules épithéliales. Dans cette expérience, le produit cancéreux humain injecté s'est montré stérile sur gelose et dans le bouillon. Ce produit injecté sous la peau d'un lapin s'est résorbé ou enkysté en quelques jours sans aucune réaction inflammatoire. Enfin, au moment où le lapin fut sacrifié, le contenu du bassinet fut trouvé stérile dans les tentatives de culture sur gelose et en bouillon.

Une adénite secondaire à un cancer de la lèvre inférieure, fut injectée dans les mêmes conditions. Après deux mois et demi, toute la surface des pyramides se trouva ulcérée; cette ulcération fut très superficielle; au microscope, elle était sans grand caractère histologique précis. Par contre, dans la substance corticale, nous avons trouvé plusieurs petits nodules tout spéciaux. Au centre,

un amas de grosses cellules un peu allongées en losange; ces cellules sont soudées entre elles, pas de vaisseaux, pas de globules blancs. A son milieu, cet amas de cellules présente des éléments en mortification. Ce qui est surtout caractéristique, ce sont les grandes lacunes lymphatiques qui entourent cet amas et qui tendent à l'isoler du reste du rein. Cette formation prend un aspect tout différent des processus inflammatoires.

Pouvons-nous conclure que les agents qui faisaient proliférer les épithéliums humains sont ceux qui font proliférer les épithéliums du lapin. Le fait est possible mais ne peut être affirmé. En effet, certains cancers du sein ne nous ont donné aucune réaction épithéliale ; il en fut de même d'un cancer du rein humain, mais dans ce dernier cas le passage d'un épithélium humain acide, à l'épithélium alcalin du rein du lapin explique peut-être l'insuccès. — Quoi qu'il en soit, nous sommes loin de ce résultat, cancer épithélial humain sur épithélium du rein de lapin produit l'infiltration de ce dernier. D'autre part, certains produits bien éloignés des cancers humains ont pu nous la fournir nettement.

L'injection aseptique de cysticerques pisiformes du lapin a pour le rein, comme pour le testicule, fourni de pures et fortes réactions épithéliales. Nous avons vu alors les épithéliums des tubes de la pyramide s'infiltrer dans cette région, mais aussi proliférer à l'intérieur du bassinet. Dans ces cas, il se constitue des sortes de végétations polypeuses à texture presque purement épithéliale dans la partie renflée, terminale. Le pédicule est surtout conjonctif, vasculaire avec quelques rares éléments épithéliaux. L'absence complète de ces réactions dans certaines expériences, nous fait penser que le

cysticerque lui-même n'est pas en cause, mais bien quelqu'autre agent virulent qui peut coexister avec lui.

Ces faits d'infiltration épithéliale du rein montrent que les phénomènes observés dans le testicule sont possibles dans ce premier organe; mais ils n'éclairent en rien la nature de la cause de ces réactions.

## CONCLUSION

Nous pensons que nous avons pu faire proliférer abondamment des cellules de revêtement et les faire s'infiltrer au loin dans le tissu conjonctif qui les soutenait. Ce phénomène est le principe essentiel de l'infiltration épithéliale cancéreuse. Cette lésion n'a pu être obtenue qu'en mettant au contact intime d'épithéliums un ou des agents virulents. Ces agents ne sont pas les microbes ordinaires de l'inflammation; mais nous ne les avons pas actuellement déterminés.

Vu :
Le Président de la Thèse,
BRISSAUD.

Vu :
Le Doyen,
DEBOVE.

Vu et permis d'imprimer :
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
LIARD.

Sens. — Imprimerie Miriam, 1, rue de la Bertauche